



DÉMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/13, 9/50	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/08495 (43) Date de publication internationale: 5 mars 1998 (05.03.98)
--	-----------	---

(21) Numéro de la demande internationale: **PCT/FR97/01525**

(22) Date de dépôt international: **26 août 1997 (26.08.97)**

(30) Données relatives à la priorité:
96/10528 28 août 1996 (28.08.96) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): **PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).**

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): **PAILLARD, Bruno [FR/FR]; 5, impasse Gaugin, F-63540 Romagnat (FR). GOUTAY, Eric [FR/FR]; 36, les Côteaux de Marrast, F-31650 Lauzerville (FR). AVAN, Jean-Louis [FR/FR]; Les 4 Moulins, 24, avenue de Verdun, F-31290 Villefranche de Lauragais (FR). BOUGARET, Joël [FR/FR]; Rue de la Mairie, F-31570 Lanta (FR).**

(74) Mandataires: **MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).**

(81) Etats désignés: **AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).**

Publiée

*Avec rapport de recherche internationale.
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.*

(54) Title: **GALENIC FORMULA WITH EXTENDED RELEASE OF MILNACIPRAN**

(54) Titre: **FORME GALENIQUE A LIBERATION PROLONGEE DE MILNACIPRAN**

(57) Abstract

The invention concerns a galenic formula with prolonged release, for oral administration of a single daily dose of 60 to 140 mg of Milnacipran, having a multi-particulate form containing a plurality of microgranules each comprising an active microsphere containing a saccharose and/or starch nucleus of a size grade between 200 and 2000 μm and containing 150 to 1000 μm of Milnacipran and a binding agent, each microgranule being coated with a film, with a base of at least one polymer insoluble in water but permeable to physiological liquids, of a thickness between 20 and 100 μm , the said galenic formula enabling an in vitro release corresponding to the following pattern: between 10 and 55 % of the dose released in 2 hours, between 40 and 75 % of the dose released in 4 hours, between 70 and 90 % of the dose released in 8 hours, between 80 and 100 % of the dose released in 12 hours.

(57) Abrégé

L'objet de la présente invention concerne une forme galénique à libération prolongée, destinée à l'administration par voie orale en une prise journalière unique de 60 à 140 mg de Milnacipran, se présentant sous une forme multiparticulaire réunissant une pluralité de minigranules comportant chacune une minisphère active comprenant un noyau de saccharose et/ou d'amidon de granulométrie comprise entre 200 et 2000 μm et renfermant de 150 à 1000 μg de Milnacipran ainsi qu'un agent liant, chaque minigranule étant enrobée par un film, à base d'au moins un polymère non hydrosoluble mais perméable aux liquides physiologiques, d'épaisseur comprise entre 20 et 100 μm , ladite forme galénique permettant une libération in vitro correspondant au profil suivant: entre 10 et 55 % de la dose libérée en 2 heures; entre 40 et 75 % de la dose libérée en 4 heures; entre 70 et 90 % de la dose libérée en 8 heures; entre 80 et 100 % de la dose libérée en 12 heures.

Express Mail Label No. **EL514040697US**

Docket: **CYPR-023/01US**

USSN: **10/028,547**

Ref. No. **F4**

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Forme galénique à libération prolongée de Milnacipran

- 5 L'objet de la présente invention concerne la mise au point d'une forme multiparticulaire de type minigranules à libération contrôlée pour la voie orale, permettant l'administration en une prise journalière unique d'un antidépresseur particulier, à savoir : le Milnacipran.
- 10 L'originalité de cette invention repose sur la conception de cette forme minigranule ou minisphère qui, par association :
- de la concentration en Milnacipran par minigranule,
 - des caractéristiques physico-chimiques du film d'enrobage,
 - 15 - et de l'épaisseur de ce film,

permet de contrôler de façon surprenante la libération in vitro sur plusieurs heures d'une molécule dont la solubilité aqueuse est voisine de 800 g/l, rendant alors possible la monoprise de cette entité.

20

- Le Milnacipran et ses énantiomères Cis se présentent sous forme de chlorhydrates, dont les solubilités aqueuses sont voisines de 800 g/l. Actuellement, ces molécules extrêmement solubles formulées avec du Phosphate dicalcique, de la Carboxyméthylcellulose calcique et de la
- 25 Polyvinylpyrrolidone, conditionnées en gélules, ne permettent pas d'atteindre cet objectif, puisque la libération in vitro à partir de cette forme de 50 mg de Milnacipran est totale à trente minutes, obligeant alors la prise d'une gélule le matin et d'une gélule le soir.

- 30 Par opposition et de façon surprenante, la présente invention concerne une forme galénique à libération prolongée, destinée à l'administration par voie orale en une prise journalière unique de 60 à 240 mg de Milnacipran, se présentant sous une forme multiparticulaire réunissant une pluralité de minigranules comportant chacune une minisphère

active comprenant un noyau de saccharose et/ou d'amidon de granulométrie comprise entre 200 et 2 000 μm et renfermant de 150 à 1 000 μg de Milnacipran ainsi qu'un agent liant, chaque minigranule étant enrobé par un film, à base d'au moins un polymère non hydrosoluble mais perméable aux liquides physiologiques, d'épaisseur comprise entre 20 et 100 μm , ladite forme galénique permettant une libération in vitro correspondant au profil suivant :

- * entre 10 et 55 % de la dose libérée en 2 heures,
- * entre 40 et 75 % de la dose libérée en 4 heures,
- * entre 70 et 90 % de la dose libérée en 8 heures,
- * entre 80 et 100 % de la dose libérée en 12 heures.

Cette forme minigranule dosée de 60 mg à 240 mg, plus précisément 120 mg de Milnacipran sous forme racémique, ou d'une dose thérapeutiquement équivalent de dérivé Cis Dextrogyre, assure le maintien de l'activité thérapeutique sur le nycthémère tout en écrétant les valeurs des concentrations plasmatiques.

On rappellera tout d'abord que le Milnacipran, nouvel antidépresseur (brevets n° FR 2 508 035 - EP 200 638 et FR 2 640 972) présente une activité pharmacologique originale puisqu'il permet une inhibition mixte de la capture de la noradrénaline et de la sérotonine, sans effet sur la dopamine.

Sa structure chimique fait apparaître deux carbones asymétriques, conférant à la molécule une isomérisation de type Cis et Trans, pour laquelle il a été démontré que les deux énantiomères Cis sont les formes actives, préférentiellement obtenue par synthèse.

Il a été également démontré que pour ces dérivés Cis, la forme dextrogyre est plus active que la forme levogyre.

C'est pourquoi l'objet de la présente invention s'applique à la fois à la molécule racémique le Milnacipran, mais également aux deux énantiomères Cis, puisque les propriétés physicochimiques impliquées dans les processus diffusionnels à partir de la forme restent identiques.

5

Le Milnacipran et ses formes énantiomères Cis présentent une biodisponibilité absolue supérieure à 85 % et une demi-vie biologique comprise entre 7 et 9 heures, ces propriétés étant tout à fait compatibles, au plan pharmacocinétique, avec la conception d'une forme à libération prolongée à une prise par jour.

10

De façon générale, deux étapes distinctes sont à considérer dans la réalisation technique des minigranules à libération prolongée, à savoir :

15

- la phase de réalisation des minisphères actives,
- la phase de pelliculage des minisphères actives.

20

Plusieurs technologies peuvent être utilisées pour la réalisation des minisphères actives :

25

- * le montage en turbine qui consiste en un saupoudrage du principe actif à l'aide d'un liant sur des noyaux de saccharose ou de saccharose et d'amidon appelés encore non-pareils ;

30

- * le montage en lit d'air fluidisé qui consiste à pulvériser une solution ou une dispersion de principe actif à l'aide d'un liant sur le lit de non-pareils. Cette pulvérisation peut se faire de haut en bas, de bas en haut (méthode du Würster) ou tangentiellement (méthode du rotor). Dans ce dernier cas, le principe actif peut être pulvérisé sous forme solide de façon concomitante au liquide de mouillage, à l'aide d'une trémie d'alimentation ;

- * la **rotogranulation** qui permet d'obtenir des grains sphériques à partir d'un mélange actif-excipients adéquate sur lequel est pulvérisée une solution liante. Cette technologie est réalisable à partir de rotogranulateurs associés ou non à un lit d'air fluidisé ;

5

- * l'**extrusion-sphéronisation** qui permet la réalisation de grains sphériques. Il s'agit d'obtenir, à partir d'un mélange actif-excipients adéquate, une masse plastique après mélange avec une solution liante.

10

La masse plastique est alors extrudée à partir de différents systèmes permettant d'acheminer et/ou d'extruder cette masse (extrudeur à cylindres, extrudeur à engrenages, à pistons, à mono ou bivis, à extrusion axiale ou radiale).

15

Les extrudats obtenus sont alors sphéronisés dans un sphéroniseur adapté.

20

De manière classique, deux techniques sont employées pour l'obtention des minigranules enrobés :

25

- la **turbine** : les minisphères actives non enrobées sont introduites au sein d'une turbine perforée ou non. Une solution ou dispersion d'enrobage est alors pulvérisée sur le lit de minisphères à l'aide d'un pistolet ou buse ou de tout autre système adapté permettant la réalisation d'un film continu, régulier et reproductible ;

30

- le **lit d'air fluidisé** : en fonction du mode de pulvérisation choisi, le pelliculage des minisphères actives peut être réalisé en "top-spray", en "bottom-spray" ou en "tangential-spray". Les deux dernières techniques assurent un enrobage plus régulier, plus continu et plus reproductible que la première technique.

Le problème majeur auquel est confronté l'homme de l'art pour la mise au point d'une forme à libération prolongée, de manière générale et de type minigranules en particulier, est la solubilité aqueuse de la molécule.

5

Dans le cas présent, le Milnacipran ainsi que ses énantiomères actifs sont très facilement solubles dans l'eau (solubilité = 800 g/l). Rappelons qu'il est impossible d'utiliser les formes bases pour des raisons de stabilité.

10 En effet, il est connu pour l'homme de l'art qu'avec de telles molécules, le formulateur devant mettre au point une forme à libération prolongée, est confronté au problème antinomique suivant :

15 * éviter le phénomène de brusque décharge très fréquent avec ce type de molécules et qui, dans certain cas, est synonyme d'effets secondaires,

* et assurer un parfait contrôle de la libération de la totalité de la dose administrée afin d'éviter tout perte de produit.

20

Certains formulateurs ont résolu ce problème :

25 * en associant au sein d'une même formulation plusieurs fractions de minigranules (DE-3 941 703), fraction non enrobée assurant la libération au cours des premières minutes, fraction enrobée avec un taux de polymère important contrôlant la diffusion durant les heures suivantes,

30 * ou en associant au sein d'une même formulation, des minigranules avec des pelliculages multi-couches (US-4,894,240 - WO-9 3097 67) ou des compositions chimiques de polymères d'enrobage de natures hétérogène (EP-508 653 - EP-0 322 277).

La présente invention apporte par la conception de cette forme minigranules à libération prolongée de Milnacipran, de solubilité aqueuse égale à 800 g/l, une solution moins contraignante pour le développeur.

5

En effet, les formules, objets de la présente invention, permettent par leur conception (teneur en principe actif par minigranule, épaisseur du film et composition du film) d'aboutir à une libération in vitro compatible avec l'objectif thérapeutique, tout en ne faisant appel qu'à un seul type de minigranules par formule.

10

Il est très difficile par absence de références de décrire, pour une molécule de solubilité supérieure à 500 g/l, ce que pourrait être la conception d'une forme minigranule fabriquée par la technologie d'air fluidisé et/ou turbine.

15

A titre de comparaison, on se référera à la publication "Chlorpheniramine maleate controlled release spheres, I - Effect of ethylcellulose and dibutyl sebacate levels", A.R. Ortiz LABRADOR, E.S. CHALY (# 1146), Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 20, 1993 où les auteurs appliquent jusqu'à 30 % d'Ethylcellulose associé au Dibutyl sébacate pour obtenir un profil de libération retardée.

20

Dans le brevet EP-350 246, une base organique est utilisée comme agent modulateur de la libération.

25

Dans le brevet WO-953 491, ce sont des bases minérales qui sont utilisées comme supports contrôlant la libération.

Dans le document WO-9 201 446, on utilise des substances hydrophobes (paraffine, cires, alcool stéarilique) associées à un film de nature acrylique, pour contrôler la libération de principes actifs solubles tels que le salbutamol, la chlorpheniramine maleate.

30

Il est évident pour l'homme de l'art que ce type de formulation est très difficilement réalisable et transposable en lit d'air fluidisé.

5 Dans le brevet EP-249 949, le formulateur réalise un prémélange de la molécule soluble avec un polymère non ionique et une charge minérale, avant de les pulvériser sur le non pareil, sur lequel ensuite il applique le film non soluble. Dans cet exemple, il y a en fait une couche intermédiaire limitant la diffusion du principe actif vers le film d'enrobage.

10

La solution proposée dans le cadre de la présente invention est beaucoup plus simple et plus facilement industrialisable, comme le montrent plus particulièrement les exemples n° 13, 14 et 15 ci-après, car elle propose une forme minigranules composée d'un seul type de sphéroïdes :

15

- dont le noyau non pelliculé est de taille avantageusement comprise entre 710 et 850 μm ,
- 20 - dont la teneur en principe actif par minigranule est de préférence voisine de 510 μg ,
- et dont le pelliculage à base d'éthylcellulose en solution éthanolique est avantageusement compris entre 4 % et 12,5 %, soit
- 25 une épaisseur faible de 20 μm à 80 μm par minigranule.

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention seront même compris à la lecture de la description détaillée faite ci-après, notamment en regard d'un certain nombre d'exemples de mise en oeuvre particuliers.

30

Les composants utilisables pour le montage du Milnacipran en turbine sont :

- 5 * des minisphères composées de saccharose et/ou d'amidon, appelées encore non-pareils. Ces non-pareils ont été obtenus par dépôts successifs de saccharose et/ou d'amidon sur un cristal de saccharose. Les non-pareils utilisés sont composés de préférence de 75 % de saccharose et de 25 % d'amidon.

Les non-pareils présentent différentes tailles allant de 200 microns à 2 mm.

- 10 Les non-pareils utilisés présentent, de préférence, une taille comprise entre 500 et 1 000 microns et plus particulièrement comprise en 710 et 850 microns.

- 15 * un agent liant pulvérisé en solution sur le lit de minisphères. Cet agent liant peut être un dérivé de la cellulose tels que l'hydroxypropylméthyl cellulose, la méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthyl cellulose, peut être de la gélatine, peut-être une solution de saccharose, peut-être une gomme telle que la gomme arabique, la gomme adragante, la gomme guar, des pectines, des alginates. Il peut être dérivé de la polyvidone telle que
20 la polyvinylpyrrolidone de différents poids moléculaires.

Le taux de ces liants dans la solution de mouillage peut atteindre 3 à 50 % et dans le produit fini de 0,5 à 30 %.

- 25 Le liant utilisé est, de préférence, la polyvinylpyrrolidone de poids moléculaire voisin de 50 000 Da (type K30) à un taux de 20 % dans la solution de mouillage et à un taux de 2 à 4 % dans les minisphères actives.

- 30 * le solvant utilisé pour véhiculer le liant peut être un solvant organique de type chlorure de méthylène, acétone, un alcool tel que l'isopropanol ou l'éthanol, de l'eau purifiée, ou des

combinaisons miscibles de ces différents solvant. Le solvant utilisé de préférence est l'éthanol.

- 5 * **un agent** destiné à éviter l'agglomération des minigranules entre eux est de façon avantageuse utilisé par saupoudrage sur le lit de noyaux.

10 Des dérivés de la silice, des oxydes métalliques tel que l'oxyde de titane, des silicates tel que le talc peuvent être utilisés à des taux compris entre 0,5 et 20 % du poids des minisphères actives.
Le talc est utilisé de préférence à un taux compris entre 3 et 4 %.

15 Le Milnacipran est saupoudré sur le lit de noyaux et son taux peut être compris entre 5 et 90 % dans les minisphères. Ce taux est compris de préférence entre 45 et 55 % et est de préférence de 51 %. Soit une concentration de Milnacipran par minigranules comprise entre 450 μg et 550 μg et préférentiellement voisine de 510 μg puisque la minisphère active pèse de préférence 1 mg.

20 Les composants utilisés lors du montage du Milnacipran en lit d'air fluidisé sont :

- 25 * **des minisphères** composées de saccharose et/ou d'amidon appelées encore non-pareils. Ces non-pareils ont été obtenus par dépôts successifs de saccharose et/ou d'amidon sur un cristal de saccharose. Les non-pareils utilisés sont composés de préférence de 75 % de saccharose et de 25 % d'amidon.

30 Les non-pareils présentent différentes tailles allant de 200 μm à 2 mm.

Les non-pareils utilisés présentent, de préférence, une taille comprise entre 500 et 1 000 μm et plus particulièrement entre 710 et 850 μm .

- 5 * Un agent liant pulvérisé en solution sur le lit de minisphères. Cet agent liant peut être un dérivé de la cellulose tels que l'hydroxypropylméthyl cellulose, la méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthyl cellulose, peut être de la gélatine, peut être une solution de saccharose, peut être une
10 gomme telle que la gomme arabique, la gomme adragante, la gomme guar, des pectines, des alginates. Il peut être dérivé de la polyvidone telle que la polyvinylpyrrolidone de différents poids moléculaires.

15 Le taux de ces liants dans la solution de mouillage peut atteindre 3 à 50 % et dans le produit fini de 0,5 à 30 %.

20 Le liant utilisé est de préférence la polyvinylpyrrolidone de poids moléculaire voisin de 50 000 Da (type K30) à un taux de 0 à 20% et plus précisément 6,7 % dans la solution de mouillage et de 5 à 25% plus précisément 15,4 % dans les minisphères actives.

25 * Le solvant utilisé pour véhiculer le liant peut être l'isopropanol et/ou l'acétone, l'éthanol et/ou l'acétone et est de préférence l'isopropanol.

30 * Le Milnacipran est pulvérisé sous forme d'une dispersion à un taux de 10 à 40 % dans le solvant. Son taux préférentiel est de 20 % dans le solvant.

30 Le Milnacipran peut représenter 5 à 90 % de la minisphère active. Il est compris de préférence entre 40 et 50 % et est de préférence de 46 %.

Soit une concentration de Milnacipran par minigranule comprise entre 150 et 185 μg et préférentiellement voisine de 170 μg quand les non-pareils sont de taille comprise entre 500 et 600 μm .

- 5 Soit une concentration de Milnacipran par minigranule comprise entre 440 et 555 μg et préférentiellement voisine de 510 μg quand les nonpareils sont de taille comprise entre 710 et 850 μm .

- 10 Soit une concentration de Milnacipran par minigranule comprise entre 680 et 850 μg et préférentiellement voisine de 780 μg quand les nonpareils sont de taille comprise entre 850 à 1 000 μm .

Les composants utilisés lors de la réalisation de minisphères actives en extrusion-sphéronisation sont :

15

- * Un diluant qui peut être de nature hydrophile ou hydrophobe.

20 Le diluant hydrophile composants peut être de nature cellulosique telles que la cellulose microcristalline, la cellulose sodique voire l'hydroxypropylméthylcellulose. Le lactose et l'amidon peuvent également être utilisés.

25 Le diluant lipophile peut être un monoglycéride, un diglycéride, un triglycéride.

30 Ces diluants représentent 5 à 90 % de la minisphère active. Le diluant utilisé de préférence est la cellulose microcristalline à un taux compris entre 25 et 75 % et de préférence à un taux de 50 %.

- 30 * Un agent liant. Cet agent liant peut être un dérivé de la cellulose telles que l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose, l'hydroxypropyl cellulose, la carboxyméthylcellulose, peut être de la gélatine, peut être une solution de saccharose, peut être une gomme telles que la gomme arabique, la gomme adragante, la

gomme guar, peut être des pectines ou des alginates. Il peut être dérivé de la polyvidone telle que la polyvinylpyrrolidone de différents poids moléculaires.

- 5 Le taux de ces liants dans la solution de mouillage peut atteindre 0 à 50%.

Cet agent liant peut varier de 0 à 20 % dans les minisphères actives.

- 10 Lorsque le diluant est la cellulose microcristalline, il n'est pas nécessaire d'utiliser d'agent liant.

- * Un solvant est utilisé pour mouiller le mélange des différents composants et en faire une masse extrudable.

15

Des alcools tels que l'éthanol ou l'isopropanol peuvent être utilisés en association ou pas avec de l'eau purifiée. L'eau purifiée est utilisé de préférence pour mouiller les particules.

- 20 * Le principe actif, lors de cette opération, est introduit à un taux compris entre 5 et 90 % du poids des minisphères actives, de préférence à un taux compris entre 25 et 75% du poids des minisphères actives et plus particulièrement voisin de 50 %. Soit une concentration de Milnacipran par minigranule comprise de
- 25 préférence entre 250 et 750 μm et plus particulièrement de 500 μg .

Les composants utilisés lors de la réalisation des minisphères actives en rotogranulation sont:

- 30 * Un diluant qui peut être de nature hydrophile ou hydrophobe.

Le diluant hydrophile composants peut être de nature cellulosique telles que la cellulose microcristalline, la cellulose sodique voire

l'hydroxypropylméthylcellulose. Le lactose et l'amidon peuvent également être utilisés.

5 Le diluant lipophile peut être un monoglycéride, un diglycéride, un triglycéride.

10 Ces diluants représentent 5 à 90 % de la minisphère active. Le diluant utilisé de préférence est la cellulose microcristalline à un taux compris entre 40 et 60 % et de préférence à un taux de 50 %.

10 * Un agent liant. Cet agent liant peut être un dérivé de la cellulose telles que l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose, l'hydroxypropyl cellulose, la carboxyméthylcellulose, peut être de la gélatine, peut être une solution de saccharose, peut être une
15 gomme telles que la gomme arabique, la gomme adragante, la gomme guar, peut être des pectines ou des alginates. Il peut être dérivé de la polyvidone telle que la polyvinylpyrrolidone de différents poids moléculaires.

20 Le taux de ces liants dans la solution de mouillage peut atteindre 0 à 50 %.

Cet agent liant peut varier de 0 à 20 % dans les minisphères actives.

25 Lorsque le diluant est la cellulose microcristalline, il n'est pas nécessaire d'utiliser d'agent liant.

* Un solvant est utilisé pour mouiller le mélange des différents
30 composants et en faire une masse extrudable.

Des alcools tels que l'éthanol ou l'isopropanol peuvent être utilisés en association ou pas avec de l'eau purifiée. L'eau purifiée est utilisée de préférence pour mouiller les particules.

- * Le principe actif, lors de cette opération, est introduit à un taux compris entre 5 et 90 % du poids des minisphères actives, de préférence à un taux compris entre 40 et 60 % du poids des minisphères actives et plus particulièrement voisin de 50 %. Soit
5 une concentration de Milnacipran par minigranule comprise de préférence entre 500 et 750 μm et plus particulièrement de 625 μg .

L'enrobage des minisphères se compose de polymères filmogènes insolubles dans l'eau mais perméables aux liquides physiologiques et qui
10 laissent passer, par des phénomènes de diffusion, le Milnacipran en solution.

- * Les agents d'enrobage utilisés traditionnellement sont des dérivés de copolymères acryliques, des alkylcelluloses, l'éthylcellulose et
15 les laques d'origine naturelle telle que la gomme shellac.

Dans l'invention sont utilisés des copolymères méthacryliques de type poly (éthylacrylate, méthyl méthacrylate) en dispersion aqueuse commercialisés sous le nom d'Eudragit NE30D, ou de type poly (éthyl
20 acrylate, méthyl méthacrylate, chlorure de triméthyl ammoniuméthyl méthacrylate chloride) en solvants organiques (RS100 ou RL100) ou en dispersion aqueuse RS30D/RL30D dont la perméabilité est fonction du taux de groupements ammonium (RL>RS).

- 25 Les polymères sont utilisés à des taux compris entre 5 et 50 % en poids de polymère sec par rapport au poids des minisphères actives.

Le polymère d'appellation commerciale Eudragit RL100 ou RL30D n'est pas utilisé à ces taux mais respectivement en association avec les
30 polymères d'appellation commerciale Eudragit RS100 ou RS30D à des taux pouvant aller de 1 à 20 % du taux global de polymères d'enrobage.

- * D'autres agents d'enrobage tels que l'éthylcellulose de différents grades sont utilisés. Dans l'invention, l'éthylcellulose peut être

utilisée en solution dans un solvant tels que le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle, le méthanol et l'éthanol ou un mélange de ces solvants. L'éthanol est utilisé de préférence.

- 5 Le taux d'éthylcellulose représente, en poids de polymère sec, 2,5 à 50 % du poids des minisphères actives et, de préférence, est compris entre 3 et 15 % et plus particulièrement entre 4 et 12,5 %.

10 L'éthylcellulose peut également se présenter sous forme de dispersion aqueuse prête à l'emploi tels que l'Aquacoat ECD30 ou le Surelease qui se différencie entre autres de l'Aquacoat ECD30 par le fait que le plastifiant est intégré à la dispersion.

- 15 * Les dispersions aqueuses d'éthylcellulose sont utilisées à des taux de substances solides représentant de 5 à 30 % du poids des minisphères actives. Les taux utilisés représentent de préférence 12,5 à 17,5 % de ces minisphères.

- 20 * Il est possible d'associer à ces dispersions des hydroxypropyl méthylcelluloses de bas poids moléculaire solubles dans l'eau, de la polyvinylpyrrolidone, des polyéthylène glycols de bas poids moléculaire ou toutes autres substances solubles susceptibles de favoriser la création de pores dans la membrane à des taux compris entre 1 et 20 % du film d'enrobage.

25 Dans notre cas, il n'a pas été intégré de polymère soluble à la formule.

- 30 * Les polymères d'enrobage utilisés dans cette étude ont été associés à des plastifiants destinés à améliorer la formation et la qualité du film.

Les plastifiants utilisés peuvent être: le diméthylphthalate, le diéthylphthalate, le dibutylphthalate, le dibutylsébaçate, le

triéthylcitrate, l'acétyltriéthylcitrate, le tributylcitrate, l'acétyltributylcitrate, la triacétine, les polyéthylènes glycols, le propylène glycol, les glycerols, les glycérides tels que le monoglycéride acétylé, l'huile de coco fractionnée et l'huile de ricin.

5

Les plastifiants sont utilisés à des taux compris entre 0 et 50 % du poids de polymère sec.

10

Ils sont utilisés de préférence à des taux compris entre 15 et 25 % du poids de polymère sec.

Le plastifiant utilisé de préférence est le triéthylcitrate à un taux représentant 20% du poids de polymère sec.

15

* Des agents de charge sont utilisés tels que des oxydes métalliques, des silices, des silicates en particulier le silicate de magnésium à des taux compris entre 10 et 100 % du poids de polymère sec.

20

Les taux utilisés avec les dérivés acryliques sont compris de préférence entre 50 et 100 % de talc alors qu'ils sont compris entre 20 et 70 % avec l'éthylcellulose en solution éthanolique et de préférence égale à 50 %.

25

* Des agents antimoissants, tels les dérivés de la silicone, peuvent être intégrés aux différentes formulations à des taux compris entre 0 et 0,5 % des minisphères actives.

30

L'invention pourra être mieux comprise à l'aide des exemples non limitatifs qui suivent, qui constituent des modes de mise en oeuvre particuliers des différents procédés et qui font référence à différents types de composants selon la formule.

Les exemples allant de 1 à 5 décrivent les procédés et composants utilisés pour la réalisation des minigranules actifs.

Les exemples allant de 6 à 16 décrivent les procédés et composants utilisés pour la réalisation de l'enrobage des minigranules actifs.

- 5 La technique de contrôle de dissolution in vitro utilisée pour caractériser ces formules, est directement inspirée de la monographie USP XXIII, DISSOLUTION, avec l'appareil à palette (type 2), la vitesse des palettes est fixée à 120 RPM, le milieu de dissolution est soit le tampon phosphate (0,066M) pH=7,2, soit de l'eau purifiée.

10 Exemple n° 1 :

L'exemple 1 décrit la réalisation de minigranules dosés en Milnacipran à partir d'une fixation du principe actif en turbine.

- 15 Dans une turbine pleine de taille laboratoire, un kilogramme de non pareils de taille comprise entre 710 et 850 microns est introduit. Une solution éthanolique de polyvinylpyrrolidone K30 à 20 % est pulvérisée afin d'humecter les neutres et les rendre légèrement collants.

- 20 Le Milnacipran, après tamisage sur tamis d'ouverture de maille de 600 microns, est projeté à l'aide d'une pelle sur le lit de noyaux. Du talc peut être introduit au lit de noyau en cas de collage. Le cycle se termine après un court séchage qui permet au Milnacipran d'adhérer complètement au noyau.

25

Les cycles se succèdent ainsi jusqu'à épuisement du Milnacipran.

- 30 En fin de fixation, une proportion de talc est déposée en surface du minigranule à l'aide de la solution de PVP K30 afin d'isoler le Milnacipran de l'humidité extérieure.

Un séchage terminal en turbine est effectué sur une période de quatre heures venant s'ajouter aux séchages intermédiaires réalisés au terme de chaque cycle.

Cette opération de fixation a été réalisée sur une turbine de taille pilote et semi-industrielle. Le mode opératoire reste le même si ce n'est que les quantités de matières premières sont multipliées par le facteur 8 et 56.

Composants	Quantités mises en oeuvre (kg)			Formule centésimale (%)
	Turbine laboratoire	Turbine pilote	Turbine semi-ind.	
Non-pareils	0,832	6,658	46,60	42,62
Milnacipran	1,000	8,000	56,00	51,22
PVP K30	0,048	0,382	2,70 ± (80 %)	2,45
Talc	0,072	0,580	4,06	3,71

Au cours de cette opération de montage, la concentration par minigranule non enrobé est voisine de 510 μg , conduisant pour une dose administrable de 100 mg, à une composition renfermant environ 195 minigranules.

Exemple n° 2 :

Le procédé utilisé dans cet exemple est celui du lit d'air fluidisé équipé d'un système de pulvérisation par le bas de type Würster. L'appareillage utilisé est de marque GLATT de type GPCG1.

Une solution d'Isopropanol concentrée à 6,7 % de PVP K30 est réalisée. Le Milnacipran est ajouté à cette solution par dispersion à l'aide d'un disperseur Ultra Turrax pendant dix minutes. Le Milnacipran représente 20,2 % de la dispersion.

La dispersion est maintenue sous agitation douce durant le procédé (agitateur à hélices).

Dans la cuve à matière de type Würster, un kilogramme de neutres, dont la taille peut être comprise entre 500 et 600 μm , 710 et 850 μm ou 850 et 1000 μm , est introduit.

- 5 La température moyenne d'entrée d'air est de 65° C, le débit de pulvérisation moyen est de 20 g/min, le débit d'air de 85 m³/h, la pression de pulvérisation de 2 bars et le diamètre de la buse de pulvérisation de 1 mm.
- 10 Une fois la dispersion de Milnacipran épuisée, les minigranules sont séchés durant 5 minutes en lit d'air fluidisé à 65° C puis en étuve ventilée à 45° C pendant 24 heures.

- Le mode opératoire décrit ci-dessus est transposé au niveau d'un
- 15 appareillage pilote de marque GLATT de type GPCG5.

- La préparation de la dispersion du Milnacipran dans la solution isopropanolique de PVP K30 se fait dans les mêmes conditions que précédemment en multipliant les quantités mises en oeuvre par le
- 20 facteur 8,4.

Dans la cuve à matière de type Würster, 8,4 Kg de neutres dont la taille est comprise entre 710 et 850 microns sont introduits.

- 25 La température moyenne d'entrée d'air est de 55° C, le débit de pulvérisation moyen de 150 g/min, le débit d'air de 260 m³/h, la pression d'atomisation de 3,5 bars et le diamètre de la buse est de 1,2 mm.

- Une fois la dispersion de Milnacipran épuisée, les minigranules sont
- 30 séchés durant 5 minutes en lit d'air fluidisé à 55° C puis en étuve ventilée à 45° C pendant 24 heures.

Description des formules :

Composants	Quantités mises en oeuvre (kg)		Formule centésimales (%)
	GPCG1	GPCG5	
5 Non-pareils	1,00	8,40	38,46
PVP K30	0,40	3,36	15,38
Milnacipran	1,20	10,08	46,15

10 Au cours de cette opération de montage, la concentration par minigranule est voisine de 510 μ g conduisant, en fonction de la taille de la gélule (tailles n° 1 à n° 00, à une dose administrable de 60 à 240 mg.

Exemple n° 3 :

15 Le Milnacipran et un excipient, la cellulose microcristalline dont le nom de marque est l'Avicel PH101, sont mélangés à partie égale (150 grammes chacun) dans un mélangeur de type Turbula T2 pendant 10 minutes.

20 Le mélange ainsi constitué est humidifié dans un mélangeur planétaire de type Kenwood Major.

25 Le liquide utilisé est l'eau purifiée et sa quantité est ajustée afin d'obtenir une masse plastique. Le temps de mouillage dure 5 minutes et le malaxage 3 minutes.

La masse plastique ainsi obtenue est extrudée dans un extrudeur de type GABLER PHARMEX 35T à l'aide d'une vis de 450 mm de long pour 45 mm de diamètre qui tourne à la vitesse de 50 RPM.

La grille d'extrusion présente des mailles de 1 mm et est orientée dans l'axe de la vis sans fin.

L'extrusion se fait à température ambiante.

5

Les extrudats obtenus sont ensuite sphéronisés à l'aide d'un sphéroniseur GABLER SPHAEROMAT SPH 250 dont la vitesse est réglée à 1000 RPM durant 1 minute puis à 120 RPM durant 9 minutes.

- 10 Le séchage se fait en étuve ventilée à la température de 40° C jusqu'à ce que le taux d'humidité résiduelle soit inférieur à 3 %.

Les minigranules ainsi obtenus présentent une granulométrie comprise entre 1 mm et 1,4 mm et un rapport d'élongation de 0,86.

15

Description de la formule :

Composants	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
20 Milnacipran	150	50
Avicel PH101	150	50

- 25 Au cours de cette opération de montage, la concentration par minigranule est voisine de 500 µg conduisant, en fonction de la taille de la gélule (tailles n° 1 à n° 00, à une dose administrable de 60 à 240 mg.

Exemple n° 4 :

- 30 Le procédé opératoire utilisé dans cet exemple est également l'extrusion-sphéronisation. Mais l'extrusion, à l'inverse de l'exemple n° 3, se fait radialement à la vis.

Le mélange des différents composants qui varient en qualité et en quantité en fonction des deux formules décrites, s'effectue dans un granulateur LODIGE® pendant 5 minutes à vitesse constante.

- 5 Le liquide de mouillage est de l'eau purifiée qui représente en fonction des formules de 15 à 18 % de la masse.

La masse plastique est extrudée radialement et forcée à vitesse constante à travers une grille de 1 mm de diamètre.

10

Les extrudats obtenus sont sphéronisés par lot de 500 g dans un sphéroniseur Colette Marumerizer durant 5 à 10 minutes en fonction des formules.

- 15 Les minigranules obtenus sont séchés 24 heures à 40° C en étuve ventilée.

Description des formules :

20

Composants	FESR1		FESR2	
	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
Avicel PH102	250	50	93,75	18,75
25 Avicel CL611			31,25	6,25
Milnaci-pran	250	50	375,00	75,00

- 30 Au cours de cette opération de montage, la concentration par minigranule est de 400 µg ou de 1160 µg conduisant en fonction de la taille de la gélule (tailles n° 1 à n° 00), à une dose administrable de 60 à 240 mg.

Exemple n° 5 :

Dans l'exemple n° 5, la réalisation des minigranules dosés en Milnacipran se fait par granulation sphérique en lit d'air fluidisé.

5

L'appareillage se caractérise par un disque rotatif dont l'écartement avec la paroi de la cuve à matière permet de moduler l'admission d'air. Sous l'action combinée de la rotation du disque et du flux d'air ascendant, les particules suivent un mouvement en spirale. Dans le même temps, un liquide de mouillage est pulvérisé tangentiellement au mélange. L'association de ces opérations conduit à l'obtention de particules sphériques.

10

Le mélange composé de 250 g de Milnacipran et de 250 g d'Avicel PH101 s'effectue au sein de la cuve à matière pendant trois minutes. L'air est admis à un débit de 100 m³/h et le disque rotatif tourne à 180 RPM.

15

Au sein du même appareillage, l'humidification de la masse s'effectue par pulvérisation tangentielle d'eau purifiée.

20

Le débit de pulvérisation est de 20 g/min et la vitesse de rotation du disque est augmentée de 180 RPM à 1080 RPM par incrémentation de 180 RPM toutes les minutes.

25

La température d'entrée d'air est de 50° C, la pression d'atomisation est de 2 bars et le diamètre de la buse de 1,2 mm.

30

Durant l'humidification du mélange, les particules s'agglomèrent, donnant des grains qui, par roulement sur les parois lisses et cylindriques de la cuve, se densifient en prenant un aspect sphérique.

Une fois les minigranules obtenus, ceux-ci sont séchés au sein de la cuve rotor pendant 10 minutes à 60 C puis pendant 12 heures à 40° C en étuve ventilée.

- 5 Ces minigranules se caractérisent par une répartition granulométrique comprise entre 700 et 1400 microns et un facteur d'élongation de 0,85.

Description de la formule :

10		Quantité mise en	Formule
	Composants	oeuvre (g)	centésimale (%)
	Avicel PH101	250	50
	Milnacipran	250	50

- 15 Au cours de cette opération de montage la concentration par minigranule est voisine de 625 µg, conduisant en fonction de la taille de la gélule (tailles n° 1 à n° 00), à une dose administrable de 60 à 240 mg.

- 20 Les exemples allant de 6 à 16 décrivent les procédés et composants utilisés pour la réalisation de l'enrobage des minigranules.

Exemple n° 6 :

- 25 Des minigranules réalisés par la méthode décrite dans l'exemple n° 2 sont enrobés à l'aide du même procédé technologique.

Dans 1 500 g d'une solution organique composée de 80 % d'Isopropanol et de 20 % d'acétone, sont dissous 180 g de polymère filmogène dont le nom commercial est l'Eudragit RS 100.

- 30 A cette solution est ajouté 27 g de diéthylphthalate qui joue le rôle de plastifiant.

Dans 750 g d'une solution organique de même composition que celle préalablement décrite, sont ajoutés 90 g de talc jouant le rôle d'agent antiadhérent. Cette proportion de talc est dispersée par un polydisperseur de type ultra-turrax.

5

Cette dispersion est incorporée à la solution d'Eudragit RS100 et maintenue sous agitation (agitateurs à hélices) durant la pulvérisation. La préparation d'enrobage est maintenue sous agitation (agitateur à hélices) durant la pulvérisation.

10

La température moyenne d'air d'entrée est de 45° C; le débit moyen de pulvérisation est de 10 g/min, le débit d'air de 85 m³/h, la pression de pulvérisation de 1,5 bars et le diamètre de la buse de 0,8 mm.

15 En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les minigranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 20 %, 25% ou 30% du poids des minigranules actives.

Description des formules :

20

FEW49						
Composants	20 %		25 %		30 %	
	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
Minigranules ex 2	500,00	75,20	500,00	70,80	500,00	66,90
Eudragit RS100	100,00	15,05	125,00	17,70	150,00	20,10
Diéthylphthalate	15,00	7,50	18,75	2,65	22,50	3,00
Microtalc	50,00	2,25	62,50	8,85	75,00	10,00

Les pourcentages dissous sont les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
20 %							
Ecart-type	0,17	0,34	15,93	100,60	101,40	101,50	2 h 41
	0,47	0,42	3,65	1,26	1,20	1,12	
25 %							
Ecart-type	0,11	0,25	1,28	95,75	101,50	101,60	2 h 51
	0,02	0,06	0,46	0,17	0,07	0,016	
30 %							
Ecart-type	0,21	0,35	0,95	67,88	102,20	102,2	3 h 44
	0,03	0,06	0,36	1,87	0,20	0,43	

Ces formules, dont la concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé est de 510 μg et dont les épaisseurs de film sont égales à 112, 141 et 169 μm (masses surfaciques égales à 4,74, 5,93 et 7,12 mg/cm^2), ne permettent pas d'atteindre l'objectif in vitro précédemment cité.

5

Exemple n° 7 :

Cet exemple se différencie principalement du précédent par le fait que le polymère filmogène utilisé se présente sous forme de dispersion aqueuse dont le nom commercial est Eudragit RS30D, que le plastifiant est le triéthylcitrate et que les nonpareils ont une taille comprise entre 850 et 1000 microns.

10

Dans 417 g de dispersion aqueuse d'Eudragit RS30D, sont incorporés 19 g de triéthylcitrate sous agitation douce. Dans 400 g d'eau purifiée, sont introduits 50 g de talc dispersés à l'aide d'un polydisperseur de type ultraturrax. Une fois obtenue une dispersion homogène de talc, celle-ci est ajoutée à la première préparation et maintenue sous agitation douce pendant toute la durée de la pulvérisation.

20

La température d'air d'entrée est comprise entre 50 et 55° C, le débit moyen de pulvérisation est de 10 g/min, le débit d'air est de 85 m^3/h , la pression de pulvérisation de 2 bars et le diamètre de la buse de 0,8 mm.

En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les minigranules, le taux de polymères d'enrobage peut représenter 20 ou 25 % du poids de minigranules non enrobés.

25

Description des formules :

30

FEW14				
Composants	20 %		25 %	
	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
Minigranules ex 2	500,00	76,30	500,00	72,00
Eudragit RS30D	100,00	15,30	125,00	18,00
Triéthylcitrate	15,00	2,30	19,00	2,70
Talc	40,00	6,10	50,00	7,20

Les pourcentages dissous sont les suivants :

20 % Ecart-type	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
25 % Ecart-type	0,34 0,10 0,33 0,01	2,05 1,56 0,60 0,12	66,02 0,58 10,67 1,17	94,05 0,14 89,37 0,58	99,59 0,19 100,63 0,51	100,29 0,18 101,90 1,14	1 h 44 2 h 36

Ces formules, dont la concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé est de 780 μg et dont les épaisseurs de film sont égales à 151 et 188 μm (masses surfaciques égales à 5,5 et 6,85 mg/cm^2), ne permettent pas d'atteindre l'objectif in vitro précédemment cité.

5

Exemple n° 8 :

Cet exemple se différencie du précédent par le fait que le polymère filmogène utilisé est de l'Eudragit NE30D et non plus de l'Eudragit RS30D, que l'on n'utilise pas de plastifiant car la température de transition vitreuse du polymère est faible et que l'on utilise 75 % de talc par rapport au poids de polymère sec et que les non-pareils ont une taille comprise entre 710 et 850 microns.

10 Dans 323,2 g d'eau purifiée sont dispersés, à l'aide d'un polydisperseur de type ultra-turrax, 65,6 g de talc.

Une fois obtenue une dispersion homogène, celle-ci est incorporée à 291,7 g d'Eudragit NE30D sous agitation douce (agitateur à hélices). La dispersion ainsi obtenue est maintenue sous agitation pendant la pulvérisation.

La température moyenne d'entrée d'air est de 35° C, le débit de pulvérisation moyen est de 10 g/min, le débit d'air moyen de 110 m^3/h , la pression de pulvérisation de 2 bars et le diamètre de la buse de 0,8 mm.

En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les minigranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 10, 12,5, 15, 17,5 % du poids de microgranules non enrobés.

30

Description des formules :

FEW60									
10 %			12,50 %			15 %			17,50 %
Composants	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centési-male (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centési-male (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centési-male (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centési-male (%)	Formule centési-male (%)
Minigranules ex 2	500,00	85,10	500,000	82,50	500,00	79,20	500,00	76,55	
Eudragit NE 30D	50,00	8,50	62,500	10,25	75,00	11,90	87,50	13,40	
Microtalc	37,50	6,40	46,875	7,70	56,25	7,90	65,625	10,05	

Les pourcentages dissous sont les suivants :

		0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
10 %								
Ecart-type	2,36	22,61	56,85	79,48	93,15	97,11	97,11	1 h 41
12,50 %	0,95	0,79	0,41	0,54	0,63	0,61	0,61	
Ecart-type	0,68	4,40	36,86	66,63	86,64	96,63	96,63	2 h 38
15 %	0,18	0,65	1,29	0,51	0,16	0,22	0,22	
Ecart-type	0,45	1,70	17,28	53,54	78,67	88,50	88,50	3 h 40
17,50 %	0,19	0,44	1,00	0,07	0,16	0,04	0,04	
Ecart-type	0,13	0,39	2,40	35,86	68,01	81,43	81,43	5 h 16
	0,20	0,26	0,60	0,72	0,74	0,72	0,72	

Les formules à 10, et 17,5 % de polymère dont la concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé est de 510 μg et dont les épaisseurs de film sont égales à 51, et 89 μm (masses surfaciques égales à 2,15 et 3,94 mg/cm^2), ne permettent pas d'atteindre l'objectif in vitro
5 précédemment cité.

Par contre, de façon surprenante, la formule à 12,5 % et 15 % de polymère, renfermant une concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé de 510 μg , dont l'épaisseur de film est voisine
10 de 63 et 76 μm (masse surfacique égale à 2,81 et 3,37 mg/cm^2) atteignent l'objectif in vitro évoqué auparavant.

Ces formules aux doses unitaires de 60 à 240 mg, et plus particulièrement de 100 mg et 150 mg de Milnacipran, peuvent être mises en gélule de
15 tailles n° 1 ou n° 0+.

Exemple n° 9 :

L'exemple n° 9 se différencie principalement des précédents exemples
20 par le fait que le polymère d'enrobage n'est plus un copolymère des acides acryliques méthacryliques mais est de l'éthylcellulose présenté sous forme de dispersion aqueuse à un taux compris entre 24,5 et 29,5 %. Cette dispersion est commercialisée sous le nom d'Aquacoat ECD30 et se compose également d'un tensio-actif, le lauryl sulfate de
25 sodium, à un taux compris entre 0,9 et 1,7 % et d'un agent stabilisant, l'alcool cétylique, à un taux compris entre 1,7 et 3,3 %.

Dans 246 g d'eau purifiée, sont incorporés 334 g d'Aquacoat ECD sous agitation douce (agitateur à hélices) puis 20 g de plastifiant, le triéthylcitrate, sont ajoutés à la dispersion. Pour permettre une bonne
30 répartition du plastifiant, l'agitation est poursuivie pendant 30 minutes avant le début de la pulvérisation durant laquelle elle est maintenue.

La température moyenne d'air d'entrée est de 52,5° C, le débit moyen de pulvérisation est de 10 g/min, le débit d'air est de 85 m³/h, la pression de pulvérisation est de 2 bars et le diamètre de la buse de 0,8 mm.

- 5 En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les microgranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 10, 15 ou 20 % du poids de microgranules non enrobés.

- 10 A la fin de la pulvérisation, un séchage en lit d'air fluidisé est réalisé à 40° C pendant 5 minutes. Les minigranules sont ensuite déchargés et séchés pendant 24 heures à 40° C en étuve ventilée.

- 15 En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les microgranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 10, 15 ou 20 % du poids de minigranules non enrobés.

Description des formules :

FEW16						
Composants	10 %		15 %		20 %	
	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
Minigranules ex 2	500,00	89,30	500,00	84,70	500,00	80,60
Aquacoat ECD 30	50,00	8,90	75,00	12,70	100,00	16,10
Triéthyl citrate	10,00	1,80	15,00	2,50	20,00	3,20

Les pourcentages dissous sont les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
10 %	34,17	50,82	67,38	80,93	91,34	95,53	58 min
Ecart-type	2,73	3,05	2,90	2,20	1,48	1,08	
15 %	8,18	21,17	36,34	52,15	67,27	75,54	3 h 54
Ecart-type	0,76	0,78	0,54	0,43	0,36	0,35	
20 %	0,62	5,70	19,76	35,75	50,94	60,21	7 h 57
Ecart-type	0,18	0,66	0,53	0,92	0,92	0,49	

Ces formules, dont la concentration de Milnacipran par minigranule est de 510 μg et dont les épaisseurs de film sont égales à 75, 113 et 150 μm (masses surfaciques égales à 2,74, 4,11 et 5,48 mg/cm^2), ne permettent pas d'atteindre l'objectif in vitro précédemment cité.

5

Exemple n° 10 :

Cet exemple se différencie de l'exemple précédent par le fait que la dispersion aqueuse d'éthylcellulose est commercialisée sous le nom de
10 Surelease et que sa composition est différente de l'Aquacoat ECD30.

Cette dispersion se compose d'éthylcellulose, d'un plastifiant qui peut être le dibutyl sébacate ou de l'huile de coco fractionnée appelée encore miglyol, d'un stabilisant coplastifiant l'acide oléique et d'une base
15 aqueuse d'hydroxyde d'ammonium. Dans cet exemple précis, le plastifiant est du dibutyl sébacate.

La préparation de la dispersion d'enrobage se fait en incorporant à 915 grammes d'eau purifiée, 400 g de Surelease E-7-7050 sous agitation douce
20 (agitateur à hélices).

En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les microgranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 10, 15 ou 20 % du poids des microgranules non enrobés.

25

L'opération d'enrobage ainsi que le séchage des minigranules s'effectuent de la même façon que dans l'exemple 10.

Description des formules :

FEW26						
Composants	10 %		15 %		20 %	
	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
Minigranules ex 2	500,00	90,90	500,00	86,90	500,00	83,30
Surelease E7-7050	50,00	9,10	75,00	13,10	100,00	16,70

Les pourcentages dissous les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
10 %	32,48	50,61	68,51	84,90	97,32	101,32	1 h
Ecart-type	0,50	0,83	1,22	1,33	1,25	0,94	
15 %	7,15	18,48	35,99	56,38	75,96	86,65	3 h 14
Ecart-type	0,12	0,19	0,28	0,31	0,32	0,33	
20 %	0,77	2,66	11,27	32,54	51,83	62,68	7 h 28
Ecart-type	0,21	0,38	0,37	0,48	0,55	0,58	

Les formules à 10 et 20 % de polymère dont la concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé est de 510 μg , dont les épaisseurs de film sont égales à 52 et 103 μm (masses surfaciques égales à 2,27 et 4,54 mg/cm^2) ne permettent pas d'atteindre l'objectif in vitro précédemment cité.

Par contre, de façon surprenante, la formule à 15 % de polymère, renfermant une concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé de 510 μg , dont l'épaisseur de film est égale à 77,5 μm (masse surfacique égale à 3,41 mg/cm^2) atteint l'objectif in vitro évoqué auparavant.

Ces formules aux doses unitaires de 60 à 240 mg, et plus particulièrement de 110 mg et 220 mg de Milnacipran, peuvent être mises en gélule de tailles n° 1 ou n° 00.

Exemple n° II :

Cet exemple se différencie des exemples n° 9 et 10 par le fait que le polymère d'enrobage, l'éthylcellulose, ne se présente plus sous la forme d'une dispersion mais sous la forme d'une solution éthanolique du polymère filmogène.

Dans 900 grammes d'éthanol, sont incorporés progressivement 50 g d'éthylcellulose sous agitation vive (agitateur à hélices). Le mélange est maintenu sous agitation pendant une heure.

Dans 300 g d'éthanol, sont dispersés, à l'aide d'un polydisperseur de type Ultra-turrax, 25 grammes de talc durant le temps nécessaire à l'homogénéisation de la dispersion.

A la solution éthanolique d'éthylcellulose, sont ajoutés 10 g de plastifiant, le dibutyl sébacate et la dispersion de talc sous agitation

douce (agitateur à hélices). Cette agitation est maintenue durant la pulvérisation.

5 Durant l'opération d'enrobage, la température moyenne d'entrée d'air est de 40° C, le débit moyen de pulvérisation est de 11 g/min, le débit d'air moyen de 85 m³/h, la pression de pulvérisation de 2 bars et le diamètre de la buse de 0,8 mm.

10 Les minigranules sont ensuite séchés en lit d'air fluidisé à 35° C pendant 5 minutes. Un séchage complémentaire en étuve ventilée pendant 24 heures à 40° C est opéré.

15 En fonction de la quantité du liquide d'enrobage déposé sur les microgranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 5, 7,5, 10 % du poids de microgranules non enrobés.

Description des formules :

FEW41						
Composants	5 %		7,50 %		10 %	
	Quantités mises en oeuvre (g)	Quantités centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
Microgranules ex 2	500,00	92,20	500,00	88,70	500,00	85,50
Ethylcellulose N22NF	25,00	4,60	37,50	6,75	50,00	8,50
Triéthyl citrate	5,00	0,90	7,50	1,30	10,00	1,70
Talc	12,50	2,30	18,75	3,30	25,00	4,30

Les pourcentages dissous sont les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
5 % Ecart-type	10,86 0,36	29,39 0,25	49,58 0,33	68,75 0,22	83,07 0,08	88,82 0,18	2 h
7,50 % Ecart-type	0,87 0,02	9,27 0,54	32,89 0,40	56,19 0,80	76,86 1,34	86,63 1,55	3 h 20
10 % Ecart-type	0,15 0,06	0,96 0,09	17,83 0,37	41,64 0,49	61,88 0,64	72,07 0,65	5 h 14

La formule à 10 % de polymère dont la concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé est de 510 μg , dont l'épaisseur de film est de 54 μm (masse surfacique égale à 2,32 mg/cm^2) ne permet pas d'atteindre l'objectif in vitro précédemment cité.

5

Par contre, de façon surprenante, les formules à 5 et 7,5 % de polymère renfermant une concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé de 510 μg , dont les épaisseurs de film sont égales à 27 et 40 μm (masses surfaciques égales à 1,16 et 1,74 mg/cm^2) atteignent l'objectif in vitro évoqué auparavant.

10

Ces formules aux doses unitaires de 60 à 240 mg, et plus particulièrement de 60 mg et 120 mg de Milnacipran, peuvent être mises en gélule de tailles n° 3 ou n° 1.

15

Exemple n° 12 :

Cet exemple se différencie de l'exemple II par le fait que les non-pareils utilisés dans l'opération de fixation du F2207 en lit d'air fluidisé sont d'une taille comprise entre 500 et 600 microns et non pas comprise entre 710 et 850 microns et que le plastifiant est le dibutylsébaçate et non pas le triéthylcitrate.

20

En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les microgranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 5, 7,5 ou 10 % du poids de microgranules non enrobés.

25

Description des formules :

30

Composants	FEW52					
	5 %		7,50 %		10 %	
	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
Microgranules ex 2	500,00	92,20	500,00	88,70	500,00	85,50
Ethylcellulose N22NF	25,00	4,60	37,50	6,75	50,00	8,50
Dibutyl sébacate	5,00	0,90	7,50	1,30	10,00	1,70
Talc	12,50	2,30	18,75	3,30	25,00	4,30

Les pourcentages dissous sont les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
5 % Ecart-type	33,41 0,06	57,10 0,17	77,95 0,02	92,75 0,26	100,36 0,55	102,15 0,62	49 min
7,5 % Ecart-type	8,10 0,25	23,70 0,47	48,04 0,36	69,15 0,19	85,85 0,60	92,91 0,68	2 h 08
10 % Ecart-type	2,53 2,71	8,32 2,26	31,94 2,49	55,17 1,55	75,31 2,15	84,84 2,65	3 h 18

La formule à 5 % de polymère, dont la concentration de Milnacipran par minigranule est de 175 μg et dont l'épaisseur de film est égale à 12 μm (masse surfacique égale à 0,77 mg/cm^2), ne permet pas d'atteindre l'objectif in vitro précédemment cité.

5

Par contre, de façon surprenante, les formules à 7,5 et 10 % de polymère, renfermant une concentration de Milnacipran par minigranule de 175 μg dont les épaisseurs de film sont égales à 18 et 28 μm (masses surfaciques égales à 1,15 et 1,54 mg/cm^2) atteignent l'objectif in vitro évoqué auparavant.

10

Ces formules à la dose unitaire de 60 à 240 mg, et plus particulièrement de 120 mg de Milnacipran, peuvent être mises en gélule de tailles n° 1 ou n° 0+.

15

Exemple n° 13 :

Cet exemple se différencie des exemples précédents par le fait que la fixation du Milnacipran s'est faite suivant l'exemple n° 1 et non plus suivant l'exemple n° 2. Par contre, la composition de l'enrobage est identique celle décrite dans l'exemple n° 11.

20

Les conditions opératoires sont modifiées au niveau de la température moyenne d'entrée d'air qui est fixée à 50° C.

25

En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les microgranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 5, 7,5 et 10 % du poids de microgranules non enrobés.

30 Description des formules :

FEW73						
Composants	5 %		7,5 %		10 %	
	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
Microgranules ex 1	1 000,00	95,15	1 000,00	93,60	1 000,00	92,12
Ethylcellulose N22NF	30,00	2,85	40,00	3,75	50,00	4,60
Triéthyl citrate	15,00	1,40	20,00	1,90	25,00	2,30
Talc	16,00	0,60	8,00	0,75	10,00	0,90

Les pourcentages dissous sont les suivants :

5 % Ecart-type	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
	4,40 0,70	25,00 1,40	52,00 0,80	73,30 0,50	88,80 0,40	94,30 0,50	1 h 54
7,5 % Ecart-type	0,20	0,35	0,50	0,70	0,90	0,90	3 h 11
	1,10 0,20	7,70 0,35	32,70 0,50	57,90 0,70	79,30 0,90	89,20 0,90	
10 % Ecart-type	0,50	0,30	0,70	1,30	1,10	0,90	4 h 20
	0,50 0,30	2,40 0,30	18,70 0,70	47,30 1,30	71,60 1,10	83,90 0,90	

De façon surprenante, la formule FEW73 à 5, 7,5 et 10 % d'éthylcellulose, renfermant une concentration de Milnacipran par minigranule de 510 µg, dont les épaisseurs de film sont égales à 28, 43 et 57 µm (masses surfaciques égales à 1,19, 1,79 et 2,38 mg/cm²) atteignent l'objectif in vitro évoqué auparavant. Les courbes de cinétiques moyennes de dissolution dans le tampon phosphate à pH 7,2 sont indiquées ci-après dans la figure n° 1 annexée.

Ces formules aux doses unitaires de 60 à 240 mg, et plus particulièrement de 60 mg et 240 mg de Milnacipran, peuvent être mises ne gélule de tailles n° 3 ou n° 00.

Exemple n° 14 :

Cet exemple se différencie du précédent par le fait que l'opération d'enrobage des minigranules se fait sur un appareillage pilote de type GLATT GPCG5.

Les proportions des différents composants sont multipliés par le facteur 15.

La température moyenne d'air d'entrée est fixée à 52° C, le débit moyen de pulvérisation est de 110 g/min, le débit d'air moyen est de 300 m³/h, la pression de pulvérisation est de 3 bars et le diamètre de la buse de 1,2 mm.

En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les minigranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 5, 7,5 et 10% du poids de minigranules non enrobés.

Description des formules :

Composants	9584/5			9584/7,5			9584/10		
	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	
Microgranules ex 1	15,00	92,20	15,00	88,70	15,00	85,50			
Ethylcellulose N22NF	0,750	4,60	1,1250	6,65	1,50	8,60			
Triéthylcitrate	0,150	0,90	0,2250	1,35	0,30	1,70			
Talc	0,375	2,30	0,5625	3,30	0,75	4,30			

Les pourcentages dissous sont les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %			
5 %										
Ecart-type	6,00	25,20	49,00	70,30	87,90	95,40	2 h 06			
	0,80	0,80	1,20	0,90	1,40	0,85				
7,50 %										
Ecart-type	2,80	6,00	27,60	53,50	76,80	87,10	3 h 45			
	0,80	1,20	2,10	1,80	1,70	2,30				
10 %										
Ecart-type	2,30	2,60	12,50	42,70	73,60	86,70	4 h 50			
	0,60	0,95	1,30	3,65	1,60	2,00				

De façon surprenante, la formule 9584 à 5, 7,5 et 10 % d'éthylcellulose, renfermant une concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé de 510 µg, dont les épaisseurs de film sont égales à 28, 43 et 57 µm (masses surfaciques égales à 1,19, 1,79 et 2,38 mg/cm²) atteignent
5 l'objectif in vitro évoqué auparavant. Les courbes de dissolution moyennes in vitro dans le tampon phosphate à pH 7,2 sont données dans la figure 2 annexée.

Ces formules aux doses unitaires de 60 à 240 mg et plus particulièrement
10 de 100 mg et 180 mg de Milnacipran peuvent être mises en gélule de tailles n° 1 ou n° 0+.

De plus, ces formules conditionnées en blister PVC (250 µm)/PVDC (40 g/m²), aluminium (20 µm) sont stables pendant au moins 6 mois à
15 30°C/70 % HR.

Exemple n° 15 :

20 Cet exemple se différencie du précédent par le fait que l'opération d'enrobage des minigranules se fait sur un appareillage semi-industriel de type GLATT GPCG120.

Les proportions des différents composants sont multipliées par le
25 facteur 3,6 par rapport à l'exemple n° 14 et par un facteur 54 par rapport à l'exemple 13.

Les différents paramètres opératoires sont adaptés en conséquence.

30 En fonction de la qualité de liquide d'enrobage déposée sur les minigranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 7,5 et 10 % du poids de minigranules non enrobés.

Description des formules :

Composants	9658/E1		9673/E1	
	Quantités mises en oeuvre (Kg)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (Kg)	Formule centésimale (%)
Minigranules ex 1	53,5	88,7	53,8	85,47
Ethylcellulose ex 1	4,013	6,65	5,38	8,54
Triéthylcitrate	0,803	1,33	1,076	1,71
Talc	2,006	3,32	2,69	4,27

Les pourcentages dissous sont les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
7,50 % Ecart-type	2,6 0,24	13,9 1,58	42,6 1,84	66,2 1,21	85,6 0,93	93,4 0,67	100,6 1,98
10 % Ecart-type	1,7 0,41	2,1 0,62	21,7 1,84	52,8 2,46	78,8 1,66	89,2 2,16	97,9 1,98

De façon surprenante, les lots 9658/E1 et 9673/E1 renfermant une concentration en Milnacipran par minigranule non enrobé de 510 µg atteignent l'objectif in vitro évoqué auparavant. Les courbes de cinétiques de dissolution moyennes correspondantes sont donnée dans la figure 3 annexée.

5

Ces formules aux doses unitaires de 60 à 240 mg, et plus particulièrement de 60, 120 et 240 mg de Milnacipran, peuvent être mises en gélule de tailles n° 3, n° 1 ou n° 00.

10

Exemple n° 16 :

L'exemple n° 16 se différencie de l'ensemble des exemples précédents par le fait que les microgranules actifs sont réalisés suivant l'exemple n° 3, c'est à dire par extrusion axiale puis sphéronisation. La préparation de la solution d'enrobage ainsi que l'opération d'enrobage se font suivant l'exemple précédent.

15

Description des formules :

20

FEW61				
7,50 %		10 %		
Composants	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
Microgranules ex 3	500,00	88,70	500,00	85,50
Ethylcellulose N22NF	37,50	6,65	50,00	8,50
Triéthylcitrate	7,50	1,35	10,00	1,70
Micrototalc	18,75	3,30	25,00	4,30

Les pourcentages dissous sont les suivants :

7,50 %		0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
Ecart-type	10,16	29,44	54,10	74,50	89,10	98,20	1 h 46	
	0,37	0,93	0,93	0,84	0,56	0,39		
10 %	3,00	10,20	29,96	51,41	70,62	81,21	3 h 40	
Ecart-type	0,14	0,44	0,47	0,70	0,72	0,66		

De façon surprenante, la formule FEW61 à 7,5 % et 10 % de polymère, renfermant une concentration de Milnacipran par minigranule de 500 μg , dont les épaisseurs de film sont égales à 21 et 28 μm (masses surfaciques égales à 1,25 et 1,67 mg/cm^2) atteignent l'objectif in vitro
5 évoqué auparavant.

Ces formules aux doses unitaires de 60 à 240 mg, et plus particulièrement 60 mg et 180 mg de Milnacipran, peuvent être mises en gélule de tailles
10 n° 3 et n° 0+.

Exemple n° 17 :

Cet exemple se différencie des exemples précédents par le fait que les microgranules actifs ont été réalisés suivant l'exemple n° 5, c'est-à-dire
15 par rotogranulation en lit d'air fluidisé.

La préparation de la dispersion d'enrobage ainsi que l'opération d'enrobage se fait suivant l'exemple n° 10, sachant que dans ce cas il s'agit de Surelease E-7-7060 dont le plastifiant est le Miglyol et non pas
20 le Dibuthyl sébaçate.

En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les minigranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 15 et 20 % du poids des minigranules non enrobés.
25

Description des formules :

FEW45				
15 %		20 %		
Composants	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
Microgranules ex 5	500,00	86,95	500,00	83,30
Surelease E-7-7060	75,00	13,05	100,00	16,70

Les pourcentages dissous sont les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
15 %	52,60	72,30	86,00	93,60	96,10	96,50	28 min
Ecart-type	0,80	1,00	0,60	0,40	0,70	0,70	
20 %	29,40	45,70	62,60	78,40	90,20	94,80	1 h 19
Ecart-type	0,70	0,80	1,00	0,80	0,30	0,30	

Les formules à 15 % et à 20 % de polymère, dont la concentration de Milnacipran par minigranule est de 500 μg et dont les épaisseurs de film sont égales à 65 μm et 87,5 μm (masse surfacique égale à 3,13 et 4,2 mg/cm^2), ne permettent pas d'atteindre l'objectif in vitro

5 précédemment cité.

REVENDICATIONS

- 1) Forme galénique à libération prolongée, destinée à l'administration par voie orale en une prise journalière unique de 60 à 240 mg de Milnacipran, se présentant sous une forme multiparticulaire réunissant une pluralité de minigranules comportant chacune une minisphère active comprenant un noyau de saccharose et/ou d'amidon de granulométrie comprise entre 200 et 2 000 μm et renfermant de 150 à 1 000 μg de Milnacipran ainsi qu'un agent liant, chaque minigranule étant enrobé par un film, à base d'au moins un polymère non hydrosoluble mais perméable aux liquides physiologiques, d'épaisseur comprise entre 20 et 100 μm , ladite forme galénique permettant une libération in vitro correspondant au profil suivant :
- * entre 10 et 55 % de la dose libérée en 2 heures
 - * entre 40 et 75 % de la dose libérée en 4 heures
 - * entre 70 et 90 % de la dose libérée en 8 heures
 - * entre 80 et 100 % de la dose libérée en 12 heures
- 2) Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la dose unitaire de Milnacipran administrable est plus particulièrement comprise entre 60 et 240 mg et plus particulièrement 120 mg.
- 3) Forme galénique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le Milnacipran est utilisé sous la forme d'une dose thérapeutiquement équivalente de son énantiomère Cis-D.
- 4) Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les minisphères actives non enrobées, fabriquées dans une turbine ou dans un lit d'air fluidisé, sont obtenues à partir de non-pareils de taille comprise entre 200 et 2 000 μm , plus précisément entre 500 et 1 000 μm .

- 5) Forme galénique selon la revendication 4, caractérisée en ce que les non-pareils sont composés de saccharose et/ou d'amidon, de préférence d'un mélange d'environ 75 % saccharose et d'environ 25 % d'amidon.
- 5 6) Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les minigranules actifs non enrobés sont obtenus par extrusion-sphéronisation.
- 10 7) Forme galénique selon la revendication 6, caractérisée en ce que, au cours de l'opération d'extrusion-sphéronisation, on utilise un agent liant choisi parmi la cellulose microcristalline, l'hydroxypropyl cellulose, la carboxyméthyl cellulose, la gélatine, le lactose, l'amidon, un mono- ou di- ou tri-glycéride, les gommes
- 15 guar, arabique, adragante, les pectines, les alginates et leurs mélanges.
- 8) Forme galénique selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'agent liant utilisé est la cellulose microcristalline dans des proportions massiques comprises entre 25 et 75 %, plus précisément
- 20 égale à 50 %.
- 9) Forme galénique selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisée en ce que, au cours de l'opération d'extrusion-sphéronisation, on
- 25 utilise un solvant de mouillage choisi parmi l'eau purifiée, l'éthanol, l'isopropanol et leurs mélanges respectifs.
- 10) Forme galénique selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'agent liant utilisé est la PVP de poids moléculaire voisin de 50 000
- 30 Da en solution dans l'éthanol, CH_2Cl_2 , l'acétone, l'isopropanol et leurs mélanges, la masse de PVP représentant 3 à 50 %, de préférence environ 20 % de celle de la solution de mouillage et de préférence 2 à 4 % de celle des minisphères actives non enrobées.

- 11) Forme galénique selon la revendication 10, caractérisée en ce que les minisphères contiennent en outre un agent anti-adhérent, tel que le talc, à raison de 0,5 à 20 %, de préférence 3 à 4 % en poids par rapport au poids des microsphères actives non enrobées.
- 5
- 12) Forme galénique selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'agent liant utilisé est choisi parmi l'hydroxypropylméthyl cellulose, la méthyl cellulose ou l'hydroxypropyl cellulose, la carboxyméthyl cellulose, la gélatine, les gommes arabique, adragante, guar, les pectines, les alginates, une solution de saccharose, et leurs mélanges.
- 10
- 13) Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 4 et 10 à 12, caractérisée en ce que le Milnacipran en dispersion dans l'isopropanol à un taux massique de 10 à 40 %, préférentiellement 20 %, est pulvérisé sur les non-pareils à un taux massique de 40 à 50 %, plus précisément 46 %.
- 15
- 14) Forme galénique selon la revendication 13, caractérisée en ce que en utilisant des non-pareils de taille comprise entre 710 et 850 μm , on obtient des minisphères actives non enrobées contenant 440 à 555 μg de Milnacipran.
- 20
- 15) Forme galénique selon la revendication 13, caractérisée en ce que en utilisant des non-pareils de taille comprise entre 850 et 1 000 μm , on obtient des minisphères actives non enrobées contenant 680 à 850 μg de Milnacipran.
- 25
- 16) Forme galénique selon la revendication 13, caractérisée en ce que en utilisant des non-pareils de taille comprise entre 500 et 600 μm , on obtient des minisphères actives non enrobées contenant 150 à 185 μg , plus précisément 170 μg de Milnacipran.
- 30

- 17) Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisée en ce que le film d'enrobage des minigranules est obtenu à l'aide d'un agent d'enrobage constitué d'un ou plusieurs copolymères méthacryliques de type poly (éthacrylate, méthyl méthacrylate) en dispersion aqueuse ou de type poly (éthyl acrylate, méthyl méthacrylate, chlorure de triméthyl ammonium, méthyl méthacrylate) en solvant organique ou en dispersion aqueuse, la masse de polymère sec utilisé étant de préférence comprise entre 5 et 50 % de celle des minigranules.
- 18) Forme galénique selon la revendication 16, caractérisée en ce que l'agent d'enrobage est constitué d'alkyl-cellulose en solution aqueuse dont l'extrait sec représente 5 à 30 % du poids des minigranules.
- 19) Forme galénique selon la revendication 16, caractérisée en ce que l'agent d'enrobage est constitué d'alkyl-cellulose en solution dans un solvant ou un mélange de solvants organiques, dont l'extrait sec représente 2,5 à 50 % du poids des minigranules.
- 20) Forme galénique selon la revendication 17, caractérisée en ce que l'agent d'enrobage contient un agent anti-adhérent choisi parmi le talc, les oxydes métalliques ou des silices.
- 21) Forme galénique selon l'une des revendications 17 à 20, caractérisée en ce que l'agent d'enrobage contient un plastifiant est choisi parmi le triéthylcitrate, le dibutyl sébaçate, le dibutylphtalate, diéthylphtalate, l'acétyl triéthylcitrate, le tributylcitrate, l'acétyl triéthylcitrate, la triacétine, les polyéthylènes glycols, le propylène glycol, les glycérols, l'huile de coco fractionnée et l'huile de ricin.
- 22) Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 16, pour laquelle l'opération d'enrobage réalisée en lit d'air fluidisé fait

5 intervenir un agent d'enrobage de type éthylcellulose en solution éthanolique à un taux de polymère sec par rapport au poids des minisphères compris entre 3 et 15 % et de préférence compris entre 4 et 12,5 %, conduisant à une épaisseur de film comprise entre 20 et 80 μm .

10 23) Forme galénique selon la revendication 22, caractérisée par le fait que le film d'enrobage à base d'éthylcellulose comprend un plastifiant, le triéthylcitrate ou le dibutyl sébaçate, à un taux exprimé par rapport au poids de polymère sec compris entre 15 et 25 % et de préférence égal à environ 20 %.

15 24) Forme galénique selon la revendication 23, caractérisée par le fait que le film d'enrobage à base d'éthylcellulose comprend un agent de charge tel que le talc, dont le taux exprimé par rapport au poids de polymère sec est compris entre 20 et 70 % et de préférence égal à environ 50 %.

20 25) Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 16, pour laquelle l'opération de pelliculage réalisée en lit d'air fluidisé fait appel à un agent d'enrobage de type éthylcellulose en suspension aqueuse, à un taux de polymère sec par rapport au poids des minisphères compris entre 5 et 30 % de préférence entre 12,5 % et 17,5 % conduisant à une épaisseur de film compris entre 60 et 90 μm .

30 26) Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 16, pour laquelle l'opération d'enrobage réalisée en lit d'air fluidisé comprend un agent d'enrobage de type polyéthylacrylate méthylméthacrylate en dispersion aqueuse, à un taux de polymère sec par rapport au poids des minisphères compris entre 10 et 20 % et plus particulièrement entre 12,5 % et 15 % soit une épaisseur de film comprise entre 60 et 80 μm .

- 27) Forme galénique selon l'une des revendications 25 et 26, caractérisée par le fait que le film d'enrobage comprend un agent de charge, en particulier le talc, à un taux exprimé par rapport au poids sec de l'agent d'enrobage polymère compris entre 20 et 70 %, de préférence égal à environ 50 %.
- 5

1/3

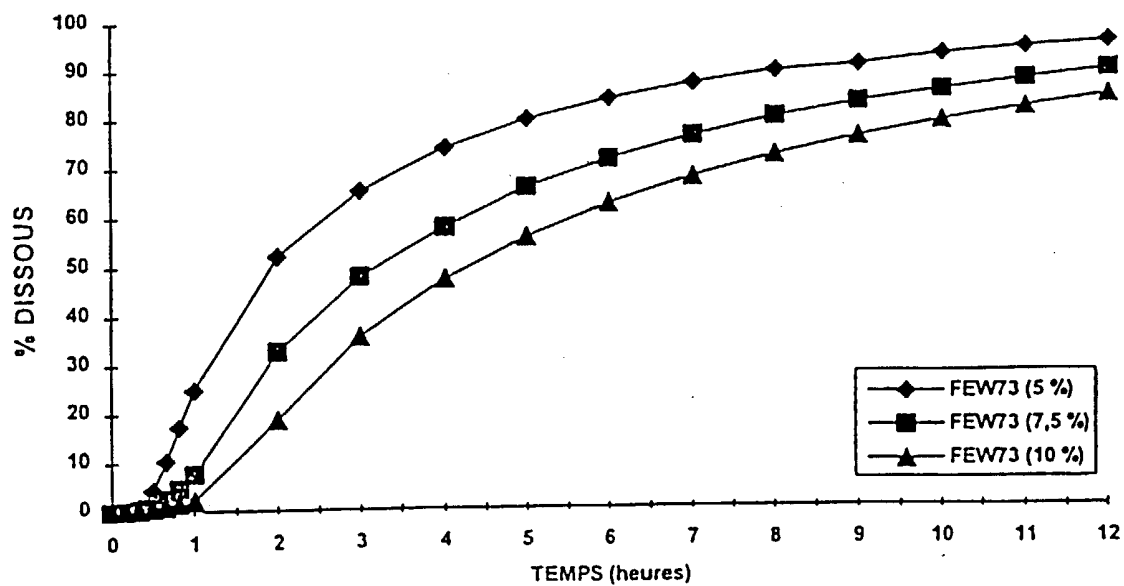


FIGURE 1

2/3

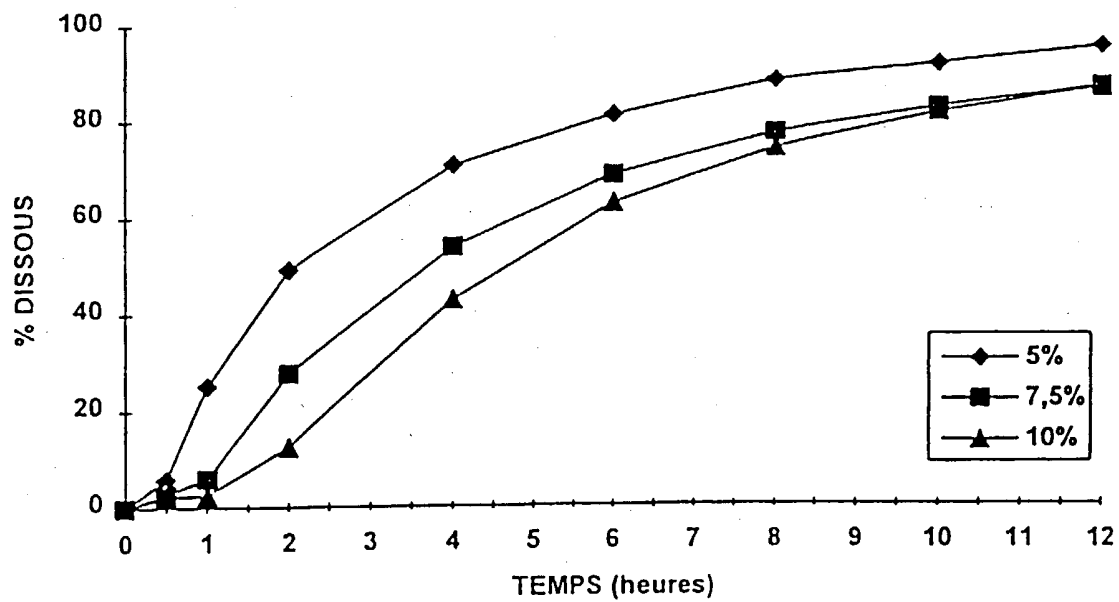


FIGURE 2

3 / 3

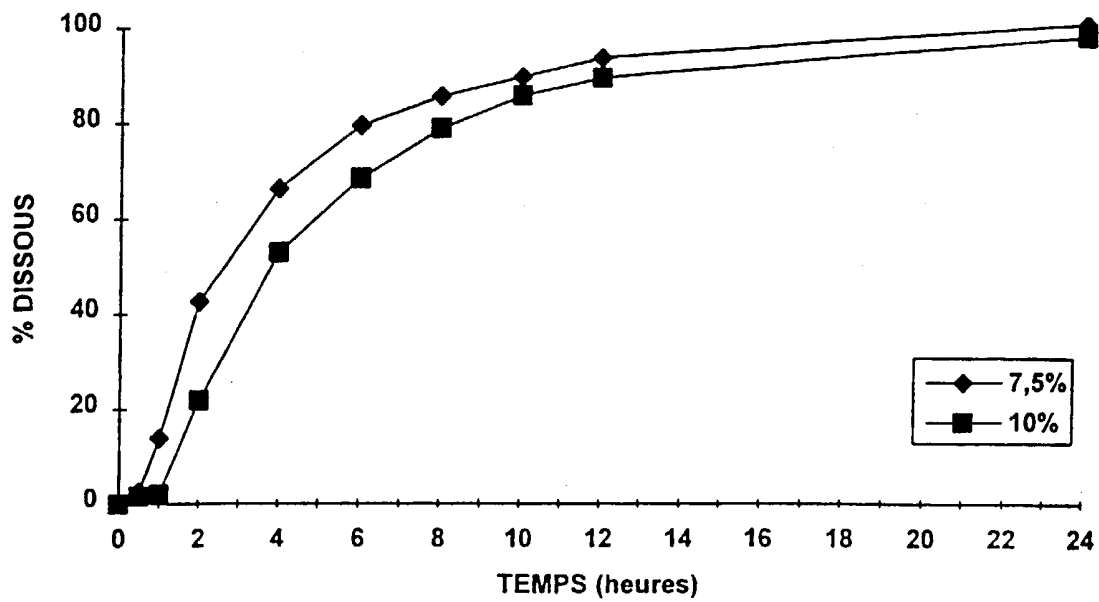


FIGURE 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01525

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/13 A61K9/50

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 687 472 A (ELI LILLY) 20 December 1995 see the whole document ---	1-27
A	EP 0 377 381 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 11 July 1990 cited in the application see page 2, line 15 - line 30 ---	1
A	EP 0 068 999 A (PIERRE FABRE S.A.) 5 January 1983 cited in the application see the whole document ---	1-27
A	EP 0 200 638 A (P.F.MEDICAMENT) 5 November 1986 cited in the application see page 1, line 1 - line 8 ---	1
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 December 1997

Date of mailing of the international search report

12/01/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter: nal Application No

PCT/FR 97/01525

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>FR 2 581 060 A (P.F.MEDICAMENT) 31 October 1986 see page 1, line 1 - line 8 -----</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

...information on patent family members

Inter: nal Application No

PCT/FR 97/01525

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 687472 A	20-12-95	AU 7742194 A	04-01-96
		CA 2134038 A,C	17-12-95
		CN 1113436 A	20-12-95
		CZ 9402624 A	17-01-96
		HU 71582 A	28-12-95
		JP 8003035 A	09-01-96
		NO 944046 A	18-12-95
		NZ 264774 A	27-07-97
		PL 305701 A	27-12-95
		US 5532250 A	02-07-96
		US 5552429 A	03-09-96
		US 5538992 A	23-07-96
		US 5532268 A	02-07-96
		US 5532264 A	02-07-96
		US 5532244 A	02-07-96
		ZA 9408357 A	24-04-96
EP 377381 A	11-07-90	FR 2640972 A	29-06-90
		CA 2006464 A	28-06-90
		JP 2262558 A	25-10-90
		US 5034541 A	23-07-91
EP 68999 A	05-01-83	FR 2508035 A	24-12-82
		AU 550774 B	10-04-86
		AU 8508682 A	06-01-83
		CA 1202639 A	01-04-86
		JP 1477542 C	27-01-89
		JP 58004752 A	11-01-83
		JP 63023186 B	16-05-88
		US 4478836 A	23-10-84
EP 200638 A	05-11-86	FR 2581059 A	31-10-86
		AU 587613 B	24-08-89
		AU 5634386 A	30-10-86
		CA 1266486 A	06-03-90
		DK 191286 A	26-10-86
		HR 931277 B	30-06-96
		IE 59015 B	15-12-93
		JP 1854206 C	07-07-94
		JP 61251650 A	08-11-86

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01525

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 200638 A		KR 9406764 B SI 8610655 A SU 1443797 A	27-07-94 31-08-96 07-12-88
FR 2581060 A	31-10-86	NONE	

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/13 A61K9/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 687 472 A (ELI LILLY) 20 décembre 1995 voir le document en entier ---	1-27
A	EP 0 377 381 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 11 juillet 1990 cité dans la demande voir page 2, ligne 15 - ligne 30 ---	1
A	EP 0 068 999 A (PIERRE FABRE S.A.) 5 janvier 1983 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-27
A	EP 0 200 638 A (P.F.MEDICAMENT) 5 novembre 1986 cité dans la demande voir page 1, ligne 1 - ligne 8 ---	1
-/--		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 décembre 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12/01/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demi Internationale No

PCT/FR 97/01525

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 581 060 A (P.F.MEDICAMENT) 31 octobre 1986 voir page 1, ligne 1 - ligne 8 -----	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem , internationale No

PCT/FR 97/01525

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 687472 A	20-12-95	AU 7742194 A	04-01-96
		CA 2134038 A,C	17-12-95
		CN 1113436 A	20-12-95
		CZ 9402624 A	17-01-96
		HU 71582 A	28-12-95
		JP 8003035 A	09-01-96
		NO 944046 A	18-12-95
		NZ 264774 A	27-07-97
		PL 305701 A	27-12-95
		US 5532250 A	02-07-96
		US 5552429 A	03-09-96
		US 5538992 A	23-07-96
		US 5532268 A	02-07-96
		US 5532264 A	02-07-96
		US 5532244 A	02-07-96
		ZA 9408357 A	24-04-96
EP 377381 A	11-07-90	FR 2640972 A	29-06-90
		CA 2006464 A	28-06-90
		JP 2262558 A	25-10-90
		US 5034541 A	23-07-91
EP 68999 A	05-01-83	FR 2508035 A	24-12-82
		AU 550774 B	10-04-86
		AU 8508682 A	06-01-83
		CA 1202639 A	01-04-86
		JP 1477542 C	27-01-89
		JP 58004752 A	11-01-83
		JP 63023186 B	16-05-88
EP 200638 A	05-11-86	US 4478836 A	23-10-84
		FR 2581059 A	31-10-86
		AU 587613 B	24-08-89
		AU 5634386 A	30-10-86
		CA 1266486 A	06-03-90
		DK 191286 A	26-10-86
		HR 931277 B	30-06-96
		IE 59015 B	15-12-93
		JP 1854206 C	07-07-94
		JP 61251650 A	08-11-86

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demi Internationale No

PCT/FR 97/01525

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 200638 A		KR 9406764 B SI 8610655 A SU 1443797 A	27-07-94 31-08-96 07-12-88
FR 2581060 A	31-10-86	AUCUN	